



SEIP

Sociedad Española de
Infectología Pediátrica

Marzo 2024

Grupo de Trabajo de Patología Importada

Revisor

Anna Vidal i Moreso

Referencia del artículo

Kallás et al. Live, Attenuated, Tetravalent Butantan–Dengue Vaccine in Children and Adults. *N Engl J Med* 2024;390:397-408.

DOI: 10.1056/NEJMoa2301790

Pregunta y tipo de estudio

Ensayo clínico fase 3 aleatorizado, multicéntrico en Brasil, doble ciego, controlado con placebo que evalúa la eficacia y la seguridad de una dosis de la vacuna tetravalente Butantan-Dengue Vaccine (Butantan-DV) para la prevención del dengue en niños, adolescentes y adultos durante un periodo de 2 años.

El objetivo principal del estudio es evaluar la eficacia de la nueva vacuna Butantan-DV para la prevención de la infección por dengue sintomática y virológicamente confirmada de cualquier serotipo independientemente de la exposición previa al dengue y evaluar la seguridad de la vacuna.

Resumen

La vacuna Butantan-Dengue Vaccine (Butantan-DV) es una vacuna tetravalente compuesta por virus vivos atenuados de los virus DENV-1, DENV-3 y DENV-4 y un quimerismo de genes de DENV-2 con el virus atenuado DENV-4. En los estudios de fase 2 la administración de una única dosis demostró ser inmunogénica frente a los 4 serotipos y con un aceptable perfil de seguridad tanto en personas seronegativas como seropositivas.

En este estudio fase 3 aleatorizado y de doble ciego se reclutaron durante el periodo de febrero 2016 a julio 2019 en 16 centros de Brasil participantes sanos de 2 a 59 años, randomizados por edad 2:1 (2 a 6 años; 7 a 17 años; 18 a 59 años) a recibir una única dosis de la vacuna Butantan-DV o placebo. Previa administración de la vacuna se determinó el estado serológico basal de los participantes. La eficacia de la vacuna se evaluó mediante la aparición de dengue sintomático y confirmado virológicamente a partir del día 28 post-administración de la vacuna hasta los 2 años de seguimiento. La seguridad de la vacuna se evaluó mediante el registro activo diario de efectos adversos ocurridos durante los 21 días tras la administración de la vacuna y posteriormente durante las visitas de seguimiento.

Se incluyeron 10.215 participantes en el grupo vacuna y 5.976 en el grupo placebo, siendo aproximadamente la mitad de los participantes en ambos grupos seronegativos de base para cualquier serotipo de dengue (47,3% y 45,2% respectivamente). Durante el estudio se confirmaron 135 casos de dengue, 59 de DENV-1 y 76 de DENV-2, ningún caso fue hospitalizado ni presentó enfermedad severa. No se registraron casos de DENV-3 ni DENV-4 durante este periodo.

La eficacia general de la vacuna fue del 79,6% (95% CI, 70-86,3), siendo específicamente del 89,5% (95% CI 78,7-95) frente DENV-1 y 69,6% (95% CI 50,8-81,5) frente DENV-2. Respecto al estado serológico, la eficacia de la vacuna en participantes seronegativos fue del 73,6% (95% CI 57,6-83,7) y en seropositivos del 89,2% (95% CI 77,6-95,5). La mayor eficacia de la vacuna se obtuvo en el grupo de 18-59 años (90%; 95% CI 68,2-97,5) seguido del grupo de 2-6 años (80,1%; 95% CI 66-88,4) y el de 7-17 años (77,8%; 95% CI 55,6-89,6).

Durante el periodo de seguimiento de 2 años se registraron un 3,9% de efectos adversos severos en el grupo vacunado y 4% en el placebo. Únicamente en 7 de los participantes (4 en el grupo vacunado y 3 en el grupo placebo) se estableció que el efecto adverso severo estaba relacionado con la administración de la vacuna o el placebo (parálisis facial, broncoespasmo, síndrome de Guillan-Barré, neuropatía periférica, trombosis del seno venoso e infección viral). En el artículo no se especifica la edad de aparición de los efectos adversos severos relacionados con la vacuna, pero sí que remarcan un mayor porcentaje de efectos adversos a mayor edad.

Los efectos adversos más frecuentes en ambos grupos fueron el dolor en el lugar de administración, la cefalea y la astenia. La aparición de exantema tras la vacuna sucedió en el 22,5% de los participantes vacunados respecto al 4,2% de los no vacunados. No se produjo ninguna muerte relacionada con la administración de la vacuna o placebo.

Comentario del revisor: qué aporta e implicaciones clínicas y de investigación

La incidencia del dengue ha ido en aumento en la última década a nivel mundial, y sigue en aumento, estimándose 100-400 millones de nuevas infecciones cada año, lo que representa que más de la mitad de la población mundial se encuentra en riesgo

actualmente. La infección es endémica en las regiones de América Latina, Sudeste Asiático y Pacífico Occidental. En 2023 el 80% de los casos notificados a la OMS se produjeron en la región de América Latina.

Este incremento de incidencia se debe a varios factores, por un lado el cambio en la distribución de los vectores, apareciendo en regiones donde anteriormente no estaban presentes; el cambio climático y los fenómenos meteorológicos que generan aumento generalizado de las temperaturas y mayores precipitaciones y humedad; la globalización y el incremento de las migraciones humanas; la fragilidad de los sistemas sanitarios y de vigilancia epidemiológica de numerosos países endémicos y las crisis humanitarias actuales que inestabilizan política y económicamente a los países afectados.

Dadas las dimensiones de la epidemia mundial del dengue es más necesario que nunca contar una vacuna que sea efectiva frente a los 4 serotipos independientemente de la exposición previa al dengue, que sea segura y de fácil administración.

En la actualidad existen 2 vacunas con licencia frente al dengue, ambas tetravalentes y de virus atenuados.

La vacuna CYD-TDV (Dengvaxia, Sanofi Pasteur) derivada de la vacuna de la fiebre amarilla, está indicada para personas de 9 a 45 años, son necesarias 3 dosis y confiere protección frente a los 4 serotipos. En los estudios se ha observado un riesgo incrementado de dengue severo en personas seronegativas tras la vacunación, por lo que su administración está limitada únicamente a personas con exposición previa confirmada o en áreas donde el dengue sea endémico (seroprevalencia de al menos 80% a los 9 años de edad).

La vacuna TAK-003 (Qdenga, Takeda) contiene DENV-2 atenuado y quimerismo de DENV-2 con regiones de los otros virus. Se administra a partir de los 4 años y son necesarias 2 dosis. Ha demostrado una alta eficacia frente a DENV-2 tanto en seronegativos como seropositivos por lo que se puede administrar sin conocer el estado serológico de la persona. La eficacia frente a DENV-1 es menor y no ha sido testada frente a DENV-4 por falta de circulación.

Los resultados de este estudio nos muestran una eficacia de una única dosis de la vacuna tetravalente Butantan-DV de casi el 80% con un buen perfil de seguridad. La eficacia es buena frente a DENV-1 tanto en seronegativos como seropositivos (85,6% y 96,8% respectivamente) y algo inferior frente a DENV-2 (57,9% y 83,7% respectivamente). Lamentablemente no disponemos de datos respecto a la eficacia frente a los serotipos DENV-3 y DENV-4 ya que no se produjo circulación de estos durante la realización del estudio.

De los participantes que desarrollaron dengue durante el periodo de estudio ninguno fue hospitalizado ni presentó enfermedad severa, lo que contrasta con lo observado con las vacunas CYD-TDV y TAK-003.

El hecho de que casi la mitad de los participantes del estudio fueran seronegativos de base frente al dengue resulta sumamente importante.

A diferencia de la vacuna CYD-TDV, la buena eficacia de una única dosis de Butantan-DV en seronegativos y el buen perfil de seguridad permitirían vacunar a la población sin necesidad de conocer el estado serológico previamente, lo que permite un uso extendido de la vacuna, tanto en áreas endémicas, en situación de brote epidémico pero también para viajeros.

Por otro lado, con una eficacia del 80,1% en el grupo de edad 2-6 años, la vacuna Butantan-DV podría tener un impacto muy positivo para evitar la primoinfección en niños pequeños, especialmente en áreas endémicas. Sin embargo, es necesario el seguimiento a largo plazo para poder establecer la durabilidad de la protección y el efecto de una infección.

A diferencia las vacunas CYD-TDV y TAK-003, una única dosis de la vacuna Butantan-DV ofrece una buena protección frente al dengue, lo que podría ser de utilidad a la hora de dar respuesta a un brote epidémico pero también como medida preventiva para el viajero. Además, la pauta de dosis única suele ser mejor aceptada y más rentable económica y logísticamente.

Los resultados obtenidos hasta ahora en el estudio son muy prometedores, pero deberemos esperar expectantes la finalización de los 5 años de duración total del estudio para conocer la eficacia a más largo plazo de la vacuna Butantan-DV en los distintos grupos de edad y, si se produce la circulación, frente a los serotipos DENV-3 y DENV-4.